ÜBER DIE INITIALE MANNITWIRKUNG AN DER PERFUNDIERTEN HUNDENIERE

LUTZ ROSENTHAL

1967

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546019_0002

Aus der experimentellen Abteilung (Prof. Dr. W. Brendel)
der Chirurgischen Klinik der Universität München
(Prof. Dr. Dr. h.c. R. Zenker)

ÜBER DIE INITIALE MANNITWIRKUNG AN DER PERFUNDIERTEN HUNDENIERE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin verfaßt und
einer hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians Universität zu München

vorgelegt von

L u t z R o s e n t h a l

aus

Berlin

München 1967

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Brendel
Dekan:	Prof. Dr. M. Kiese

Tag der mündlichen Prüfung: 7. März 1967

UNIV. LEIDEN BIBL.

Meiner lieben Mutter

Disposition

	Seite
A. Einleitung	1
B. Methodik	2
C. Ergebnisse	6
1. Funktion der Niere bei isolierter Perfusion in situ	6
2. Veränderungen der Nierenfunktion durch Mannit während isolierter Perfusion in situ	9
a) Veränderung der Nierendurchblutung	9
b) Veränderung der glomerulären Filtration	11
c) Veränderung der Urinausscheidung	15
d) Veränderung der Serum- und Urinelektrolyte und der Serum- und Urinosmolarität	15
e) Zeitabhängigkeit der Mannitwirkung	19
f) Einfluß akuter Durchblutungsänderungen auf die Mannitdiurese	22
D. Diskussion	24
1. Der Einfluß der künstlichen Perfusion auf die Nierenfunktion	24
2. Der Einfluß von Mannit auf die künstlich perfundierte Niere	27
E. Zusammenfassung	35
Literaturnachweis	37
Lebenslauf	50

A. Einleitung

Die protektive Wirkung hypertoner Mannitlösungen auf die Nierenfunktion während Eingriffen an der abdominellen Aorta und an der Niere selbst ist seit längerer Zeit bekannt (5, 7, 56, 58).

Besonders evident ist die Wirkung von Mannit bei hypotensiven Kreislaufzuständen und im Schock (12, 14, 57, 81); hier erlaubt Mannit sogar die Differentialdiagnose zwischen funktionellem und organischem Nierenversagen (31).

In der modernen Schock- und Infusionstherapie hat Mannit deshalb heute einen festen Platz eingenommen und wird zunehmend klinisch angewandt. Seine Wirkungen auf renale Hämodynamik und Funktion sind jedoch nicht völlig geklärt. Vor allem bestehen unterschiedliche Ansichten darüber, wie die durch Mannit auslösbare maximale Osmodiurese induziert wird und ob die Nierendurchblutung durch Mannit allein intrarenal oder über extrarenale Mechanismen beeinflußt wird.

Weiteren Aufschluß über die Wirkungsweise von Mannit sollten deshalb Versuche bringen, in denen die Hundeniere in situ isoliert mit variablen Stromvolumina perfundiert wurde. Auf diese Weise ist es zwar nicht möglich zu entscheiden, ob die Mannitdiurese druck- oder durchblutungsabhängig beeinflußt wird; durch willkürlich einstellbare Werte für die Nierendurchblutung (Perfusionsvolumina) kann jedoch die Abhängigkeit der Diuresegröße von der effektiven Nierendurchblutung bestimmt werden.

B. Methodik

a) Allgemeine Bemerkungen

Die vorliegenden Versuche wurden an 25 Hunden beiderlei Geschlechts von 20,0 - 37,5 kg (Mittelwert 25,9 kg) Körpergewicht in der Zeit vom Juni 1964 bis zum Oktober 1965 durchgeführt. Die Tiere wurden mit Chloralose (0,1 g/kg intravenös) narkotisiert und mittels Starling-Pumpe durch Endotracheal-Katheter beatmet, wenn sie äußere Zeichen von Sauerstoffmangel boten. Für die Dauer der Perfusion erhielten sie zur Gerinnungshemmung 3 mg/kg Heparin (Firma Novo) intravenös. Während der Versuche infundierten wir kontinuierlich physiologische Kochsalzlösung bzw. 20%iges Mannitol.

b) Operatives Vorgehen

Zur Systemdruckmessung und zur Infusion von 0,9%igem Kochsalz wurde zunächst in die linke A. und V. bracchialis je ein Katheter aus PVC eingebunden. Durch transperitonealen Bauchschnitt wurden unter sorgfältiger Schonung der Nerven die Nierengefäße freigelegt (in 23 Fällen rechts) und der Ureter in seinem oberen Drittel kanüliert. In die V. renalis wurde je nach ihrem Einmündungswinkel in die V. cava inf. von der V. jugularis sup. oder von der rechten V. femoralis aus ein USCI X-RAY-Katheter No. X vorgeschoben. Für die Infusion der Clearance-Substanzen wurde die linke V. femoralis mit einem PVC-Katheter kanüliert.

Um die Niere in situ perfundieren zu können, wurde dem Tier ein partieller extrakorporaler Kreislauf angelegt.

c) Perfusionstechnik

Hierzu wurde das mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllte Schlauchsystem des Umgehungskreislaufes zunächst an die linke A. fem. angeschlossen und eine "Nierenkanüle" (48) von

der rechten A. fem. aus in die A. abdominalis vorgeschoben. Eine okklusive Dale-Schuster-Pumpe förderte das Blut aus der linken A. fem. über einen Wärmeaustauscher in die "Nierenkanüle", welche sich, ohne die Blutversorgung der Niere in situ unterbrechen zu müssen, beidseitig in die A. renalis einführen ließ. Über der "Nierenkanüle" wurde die A. renalis ligiert. Um das Blut konstant auf Körpertemperatur zu halten, regelte ein Thermostat die Temperatur des Wassers, von welchem der in den Umgehungskreislauf eingeschlossene Wärmeaustauscher umflossen wurde. Pumpe und Schlauchsystem wurden vor Beginn der Versuchsreihe kalibriert.

d) Meßtechnik

Der arterielle Systemdruck und Nierenarteriendruck wurden mittels Statham-Element fortlaufend gemessen - der Druck der A. renalis seitenständig an der verwendeten "Nierenkanüle" - und auf einem Kontrastschreiber über die ganze Versuchsdauer registriert. Die Nierendurchblutung konnte durch Änderung der Umdrehungszahl der stufenlos regelbaren Rollerpumpe variiert und direkt erfaßt werden. Nach Anfluten mit 0,15 g Inulin und 0,015 g PAH/kg KG entsprechend den Angaben von BALINT und FAKETE (1960), und durch Infusion einer 1,5%igen Inulin- und einer 0,15%igen PAH-Lösung mit einer Infusionspumpe (Unita I, 1 ml/min, Braun-Melsungen) wurde in den Tieren für Inulin ein Blutspiegel von ca. 8 mg % und für PAH ein Blutspiegel von ca. 2 mg % erhalten. Die Konzentration von PAH (Bestimmung nach KIMBEL 1954) und von Inulin (Bestimmung nach YOUNG und RAISZ 1952) wurde im Blut der A. brachialis, der V. renalis und im 1:10 bzw. 1:100 verdünnten Urin gemessen. Blutproben wurden zu Beginn und am Ende der einzelnen Perioden entnommen. Gerechnet wurde mit der mittleren Konzentration zweier Blutmesswerte. An graduierten Röhrchen wurde die pro Periode aufgefangene Urinmenge abgelesen. Die Na- und K-Konzentrationen wurden im Serum (Verdünnung 1:200 Na, 1:20 K) und im Urin (Verdünnung 1:100 Na, 1:50 K) mit einem Eppendorff-

Flammenphotometer bei einer Wellenlänge von 589μ für Na^+ und von 770μ für K^+ bestimmt. Die Osmolarität wurde kryoskopisch mit einem Mikroosmometer (Kauer-Berlin) im Serum und im Urin gemessen. Die Bestimmung des Hämatokrits wurde nach HAWSKLEY* durchgeführt. Zu Temperaturkontrollen des Perfusionsblutes wurde ein Ellap - Meßgerät** benützt. Nach Ende des Versuches wurden beide Nieren bei eröffneten Gefäßen exstirpiert und sofort gewogen.

* HAWSKLEY Mikrohämatokritzentrifuge und Mikrohämatokrit-Reader

** Elektrolaboratoriet Kopenhagen

e) B e r e c h n u n g e n

Aus der Periodendauer und der Urinmenge wurde das Urinminutenvolumen (UVM) errechnet. Das Glomerulumfiltrat wurde mit Hilfe der Inulin-Clearance nach der Formel ermittelt:

$$GFR = \frac{UVM \times U_{In}}{P_{In}} \quad ; \quad (ml/min). \qquad (1)$$

Die PAH-Clearance wurde errechnet aus:

$$C_{PAH} = \frac{UVM \times U_{PAH}}{P_{PAH}} \quad ; \quad (ml/min). \qquad (2)$$

Die Nierendurchblutung wurde folgendermaßen bestimmt:

$$RPF = \frac{C_{PAH}}{E_{PAH}} \quad ; \quad (ml/min), \qquad (3)$$

$$E_{PAH} = \frac{Pa-Pv}{Pa} \quad : \qquad (4)$$

$$RBF = \frac{RPF}{1-Hkt} \quad ; \quad (ml/min). \qquad (5)$$

UVM, GFR, C_{PAH}, RPF und RBF wurden auf g Nierengewicht umgerechnet.

In vier Versuchen wurde außerdem der relative Strömungswiderstand unter Berücksichtigung des kritischen Verschlußdruckes (10 mmHg, 29, 45) berechnet.

$$W = \frac{P_{art}-10}{I} \quad (\frac{mmHg}{ml/g \cdot min}) \qquad (6)$$

Die ermittelten Meßwerte für Natrium und Kalium im Urin wurden auf Serumverdünnung umgerechnet. Daneben wurden die Quotienten U/P_{Na}, U/P_K und U/P_{osm} bestimmt.
Die osmolare Clearance wurde nach der Formel:

$$C_{osm} = U/P_{osm} \cdot UVM \ (ml/min) \qquad (7)$$

ermittelt und auf Gramm Nierengewicht bezogen. Subtrahiert man von der C_{osm} das Urinminutenvolumen, so entspricht dieser Wert der negativen Freiwasserclearance.

$$C_{H_2O} = C_{osm} - UVM \ (ml/min). \qquad (8)$$

Die ausgeschiedenen Na- und K-Mengen wurden pro g Nierengewicht errechnet. (µval/gmin)

f) V e r s u c h s a b l a u f

Zunächst wurden die zur Blut- und Urinentnahme benötigten Katheter eingeführt. Entnahme des Blutleerwertes, Anfluten und Beginn der Dauerinfusion der Clearancesubstanzen. Nach Darstellung der Nierenarterie wurde der extracorporale Kreislauf angeschlossen und die "Nierenkanüle" in die Aorta abdom. vorgeschoben. Erst nach Beendigung der Ausgangskontrollperioden erfolgte bei einem mittleren Stromvolumen von 3.76 ml/g min die Kanülierung der Nierenarterie, wobei zu Beginn der isolierten Nierenperfusion in situ auf Druckgleichheit mit dem Systemdruck geachtet wurde. Zur Clearance-Bestimmung wurde Blut entnommen wie folgt:

A) Leerwert (nur Infusion der Clearance-Substanzen)
B) 30 min nach Anfluten und Beginn der Infusion der Clearance-Substanzen.
C) nach jeder Änderung des Pumpenminutenvolumens vor und während Mannitolinfusion.

Die Mannitolapplikation (20%-ige Lösung, 120 Tropfen/min) erfolgte nach ein bis drei Clearance-Perioden während isolierter Nierenperfusion bei konstantem, aber in den Einzelversuchen verschieden hohem Perfusionsvolumen. Unter Mannitol wurde das Perfusionsvolumen erst nach 1-3 Clearance-Bestimmungen bei gleichbleibender Nierendurchblutung variiert. Als Kriterium für die niedrigste renale Durchströmung galt das Urinzeitvolumen. Das Perfusionsvolumen wurde so eingestellt, daß die Niere innerhalb 10 bis maximal 45 min eine Urinmenge produzierte, mit welcher die geplanten Analysen durchgeführt werden konnten.

C. Ergebnisse

I) Funktion der Niere bei isolierter Perfusion in situ

In Tab. 1 sind die Mittelwerte für den arteriellen Blutdruck und verschiedene Nierenfunktionsgrößen aufgeführt, die sich aus elf Einzelversuchen während der Kontrollperiode von 15 min Dauer im Mittel errechneten. Diesen Ausgangswerten sind die Mittelwerte der gleichen Meßgrößen 25 min nach Beginn der isolierten Nierenperfusion gegenübergestellt (sechs bzw. fünf Versuche). Dabei wurden in diese Mittelwertstabelle wie auch bei allen späteren Beziehungen nur Versuche aufgenommen, in welchen sich nach Beginn der Perfusion bei vergleichbaren Aorten- bzw. Perfusionsdrucken übereinstimmende Werte für das Glomerulumfiltrat (C_{In}) ergeben hatten.

Abb. 1 gibt in einer vergleichenden graphischen Darstellung die Nierenfunktionsgrößen vor und während isolierter Nierenperfusion wieder. Ihr ist zu entnehmen, daß Aorten- und Nie-

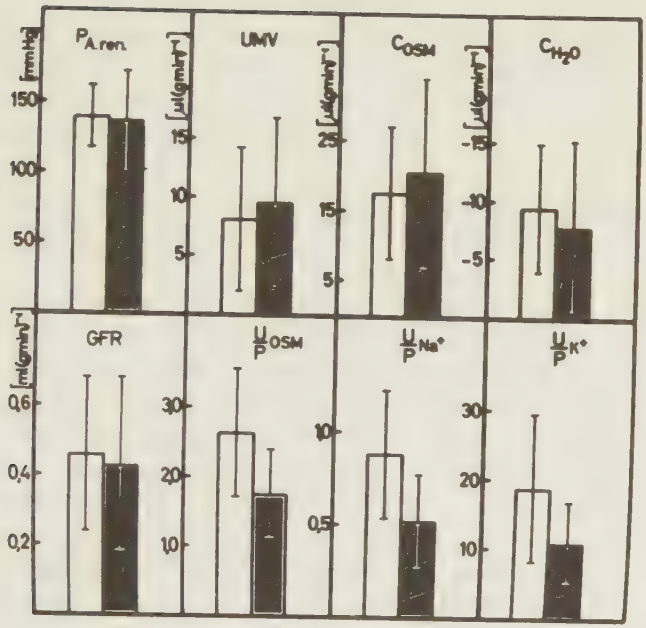


Abb. 1) A. ren.-Druck und verschiedene Nierenfunktionsgrößen vor und während Perfusion der Hundeniere in situ.
Weiße Säulen: vor Perfusion (n = 11), schwarze Säulen: während isolierter Perfusion in situ (n = 5 bzw. 6).

Tabelle 1 Arterieller Blutdruck und Nierenfunktion vor und während isolierter Perfusion der Hundeniere in situ.

	Art. Druck (mm Hg)	UVM /µl(gmin)$^{-1}$	C_{osm} /l(gmin)$^{-1}$/	C_{H_2O} /l(gmin)$^{-1}$/	GFR /ml(gmin)$^{-1}$	U/P_{osm}	U/P Na^+	U/P K^+
Vor Perfusion n = (11)	139,8±22,5	8,1±3,2	17,6±9,5	-9,4±5,5	0,46±0,22	2,63±0,92	0,88±0,36	18,76±10,72
Während Perfusion n = (6)	136,7±35,6	9,6±7,2	20,6±13,4 (5)	-7,7±7,3 (5)	0,43±0,25	1,75±0,64 (5)	0,52±0,25 (5)	10,89±5,85 (5)

renperfusionsdruck - durch das methodische Vorgehen bedingt - gut übereinstimmen. Druckgleichheit wurde bei einem Perfusionsvolumen von 3,46 ml/g.min im Mittel erreicht. Während sich Urinminutenvolumen, Glomerulumfiltrat, osmolare- und Freiwasser-Clearance nur wenig ändern, beeinträchtigt die isolierte Nierenperfusion in situ besonders den Elektrolythaushalt, wobei eine Verstärkung der tubulären Rückresorption bzw. Konzentrationsleistung eintritt, kenntlich an den erniedrigten $^{U}/_{P}$-Quotienten von Natrium, Kalium und der Osmolarität. (Tab. 1, Abb. 1)

II) Veränderungen der Nierenfunktion durch Mannit während isolierter Perfusion in situ

a) Veränderung der Nierendurchblutung (RBF)

Auf Grund der Versuchsanordnung mit variablem Stromvolumen war es bei neun Versuchstieren möglich, die Druck-Stromstärke-Beziehung der perfundierten Niere vor und nach Infusion von 20%-igem hypertonem Mannitol zu untersuchen. Für vorgegebene Stromvolumen und sich einstellenden Perfusionsdruck sind die Einzel- und Mittelwerte dieser Versuche in Tab. 2 enthalten und in Abb. 2 dargestellt. Während isolierter Perfusion ohne Mannitol fand sich im Mittel eine Druck-Stromstärkecharakteristik (Abb. 2 offene Kreise), die der für die Niere bekannten Autroregulation entspricht, d.h. eine Abszissenkonkavität der $^{I}/_{P}$ - Beziehung, welche durch die Mannitdiurese (volle Kreise) nicht signifikant verändert wurde. Betrachtet man die zugehörigen Werte innerhalb eines Einzelversuches, so ist zu erkennen, daß sich bei gleichen Stromvolumina unter Mannitol meist niedrigere Perfusionsdrucke ergaben, was einer Abnahme des relativen renalen Strömungswiderstandes gleichkommt (z.B. in Versuch 21 7-21%). Im Einzelversuch bedeutet dies eine Linksverschiebung des abfallenden Schenkels der $^{I}/_{P}$-Kurve, welche allerdings bei den stark differierenden Einzelwerten aus der Mittelwertskurve nicht zu ersehen ist. Bei Drucken un-

Tabelle 2 Perfusionsvolumen (J; ml/gmin), Perfusionsdruck (P; mmHg) und verschiedene Nierenfunktionsgrößen während isolierter Perfusion in situ vor (links) und während (rechts) Mannitinfusion.
UVM = Urinausscheidung pro Minute (µl/gmin), GFR = Glomerulumfiltrat (ml/gmin), Na-A. = Na-Ausscheidung (µval/gmin), Cosm/UVM = U/Posm.

Vers. Nr.																	
2	J			2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	1.5	2.5	3.0	2.5	2.0	1.5	1.0	0.5
	P			137.0	122.5	91.0	100.0	105.0	64.8	108.5	157.5	140.0	101.5	80.5	66.5	50.8
	UVM			0.2	0.2	2.0	10.9	11.8	3.1	14.0	27.2	30.4	23.1	13.8	7.6	3.5
3	J	4.09	2.92	2.35	3.52	3.52	4.09	4.68	3.52	2.92	2.35	1.76	1.17	0.59		
	P	178.8	81.0	73.5	112.0	98.0	122.5	157.5	108.5	81.0	77.0	66.5	49.0	40.3		
	UVM	7.3	2.8	0.6	4.4	22.4	45.7	68.2	42.5	36.5	21.3	17.0	8.9	3.5		
5	J		4.6	4.1	2.55	2.55	5.1	4.6	3.1	2.0	1.0	2.0	3.1	4.1	5.1	
	P		190.5	149.0	64.2	65.9	92.7	81.4	61.9	47.7	34.2	52.9	71.0	123.2	119.0	
	GFR		0.277	0.571	0.447	0.383	0.331	0.139	0.106	0.028	0.005	0.011	0.034	0.076	0.069	
	UVM		3.6	5.4	2.0	9.4	26.8	27.7	15.8	9.4	1.5	9.3	19.9	47.0	51.2	
	Na-A.		0.25	0.47	/	0.04	0.12	0.13	0.04	0.03	0.007	0.03	0.04	0.32	/	
	Cosm/UVM		2.27	2.23	2.07	1.49	1.02	0.95	0.92	1.04	1.00	1.06	1.02	0.89	0.87	
6	J				4.67	4.67	3.63	2.58	1.56	0.52	2.08	4.15				
	P				129.2	127.1	112.5	89.6	66.7	34.2	93.8	112.5				
	GFR				0.117	0.387	0.174	0.137	0.108	0.001	0.119	0.369				
	UVM				1.2	16.7	19.1	18.6	9.4	1.8	19.1	63.2				
	Na-A.				/	0.30	0.27	0.25	0.07	0.01	0.33	2.70				
8	J				4.53	4.53	4.53	4.53	3.76	3.76	3.02	3.02	1.51	1.51	3.02	3.76
	P				145.6	138.6	129.8	171.4	150.9	150.0	125.0	128.8	71.5	71.5	128.5	158.0
	GFR				0.230	0.217	0.118	0.099	0.109	0.060	0.045	0.034	0.036	0.020	0.050	0.077
	UVM				11.2	20.2	21.4	25.3	20.4	20.0	19.6	17.3	10.8	6.7	16.5	26.1
	Na-A.				0.90	1.64	1.11	1.71	1.27	1.27	0.97	0.83	0.52	0.14	0.58	1.18
	Cosm/UVM				1.16	/	1.07	1.02	1.04	0.97	/	/	/	/	1.01	/
13	J		4.75	3.70	2.10	2.10	2.10	2.60	3.70	4.20	4.75					
	P		188.9	100.0	57.2	54.2	54.2	66.2	81.0	100.0	156.1					
	GFR		0.661	0.290	0.017	0.118	0.193	0.249	0.315	0.349	0.399					
	UVM		21.4	5.7	0.2	2.0	7.4	12.8	22.4	45.7	75.1					
	Na-A.		2.28	0.65	/	/	0.07	0.10	0.36	0.96	1.86					
	Cosm/UVM		2.24	1.89	/	/	0.40	0.53	1.01	0.87	0.95					
14	J				2.30	2.30	2.30	2.30	1.71	1.71	1.14	1.14				
	P				83.4	73.8	152.3	158.0	138.0	92.8	78.1	78.1				
	GFR				0.050	0.211	0.052	0.067	0.046	0.055	0.034	0.027				
	UVM				1.3	9.7	11.8	25.8	18.8	20.6	14.8	13.1				
	Na-A.				/	0.27	0.48	1.80	1.31	1.30	0.87	0.71				
	Cosm/UVM				/	/	1.06	0.98	0.86	0.85	0.94	1.11				
16	J					2.8	2.3	2.3	1.1							
	P					140.0	100.0	121.6	46.1							
	GFR					0.228	0.244	0.255	0.073							
	UVM					36.9	31.4	41.1	9.2							
	Na-A.					1.66	0.53	0.71	0.10							
	Cosm/UVM					0.98	0.89	0.91	0.90							
21	J	3.14	3.14	2.24	2.70	2.70	2.70	2.70	2.24	2.24	1.80					
	P	135.0	112.5	101.0	150.0	187.5	167.5	137.5		100.0	67.5					
	GFR	0.419	0.445	0.236	0.327	0.749	0.257	0.352		0.219	0.197					
	UVM	8.8	7.3	2.7	6.0	12.8	13.9	25.3		22.9	18.7					
	Na-A.	0.92	0.43	0.13	0.31	0.81	0.54	/		0.50	0.13					
	Cosm/UVM	1.60	1.76	1.85	1.51	1.31	1.23	/		1.17	1.31					
22	J	2.51	2.02	1.51	1.51	1.51	1.51	2.02	2.51	3.02	3.52					
	P	257.7	169.3	142.3	103.3	72.9	72.9	89.8	111.8	142.8	199.9					
	GFR	0.056	0.098	0.095	0.116	0.127	0.089	0.082	0.092	0.091	0.158					
	UVM	9.0	5.5	2.9	2.5	8.6	11.4	19.3	29.0	49.7	87.2					
	Na-A.	0.98	0.51	0.18	0.09	0.04	0.03	0.20	0.58	2.31	5.65					
	Cosm/UVM	0.61	0.80	1.38	1.11	1.03	1.11	0.78	0.34	0.38	0.28					
28	J		2.05	2.0	1.5											
	P		155.0	92.0	86.0											
	GFR		0.432	0.179	0.175											
	UVM		8.9	2.3	1.5											
	Na-A.		1.09	0.68	0.14											
	Cosm/UVM		2.11	1.53												

terhalb 80-90 mmHg ist diese Widerstandsabnahme weniger stark ausgeprägt. Wie in der Methodik (Kapitel f) beschrieben, wurde das Nierenstromvolumen soweit gesenkt, als es innerhalb von 10 bis maximal 45 min. die durch die notwendigen Analysenmengen begrenzte Urinsekretion zuließ. Unter diesem Aspekt zeigen Abb. 2 und Tab. 2, daß unter Einwirkung von Mannit noch bei einer Nierengesamtdurchblutung von 0,5 ml/g·min und einem Perfusionsdruck von 35 mmHg eine ausreichende Diurese vorlag. Während isolierter Perfusion muß die $^{I}/_{p}$-Kurve wegen Oligurie unterhalb eines Druckes von 57 mmHg extrapoliert werden. In Abb. 3 sind die Veränderungen des relativen Strömungswiderstandes von vier Einzelversuchen (Vers. 3, 5, 13 und Vers. 22) in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck vor und während Mannitoleinwirkung (durchgezogene und gestrichelte Linien) graphisch dargestellt. Tab. 3 enthält die zugehörigen Daten. Dem Verlauf der $^{I}/_{p}$-Kurve entsprechend, sinkt der relative Strömungswiderstand unter Mannitol im oberen Druckbereich und steigt bei Drucken zwischen 60 und 80 mmHg wieder an, unterschreitet aber dennoch mit Ausnahme von Vers. 3 den Widerstandswert vor Mannitapplikation, so daß insgesamt ein abszissenkonvexer Verlauf der Widerstandsdruckkurve resultiert. Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang Vers. 22, wo Mannit eine vermutlich perfusionsbedingte renale Vasokonstriktion aufzuheben vermochte.

b) Veränderung der glomerulären Filtration (GFR)

Abb. 4 zeigt die aus neun Experimenten gewonnenen Mittelwerte und Standardabweichungen des Glomerulumfiltrates in Abhängigkeit von der Nierendurchblutung (offene Kreise vor Mannitol, volle Kreise während Mannitol). Während Mannitolinfusion finden sich Unterschiede gegenüber isolierter Perfusion nur bei einer höheren Durchblutungsrate als 2,5 ml/g.min. Zwischen einem Perfusionsvolumen von 2,5 und 4,0 ml/g.min ist die Glomerulumfiltration eher erniedrigt.

Das GFR steigt bei isolierter Perfusion um 85 %, bei Mannit-

Tabelle 3 Verhalten des Perfusionsdruckes P[mmHg], des Nierenstromvolumens J[ml/g.min] und des relat. renalen Strömungswiderstandes [$\frac{mmHg}{ml/g.min}$] während isolierter Perfusion in situ und unter dem Einfluß einer 20% Mannitinfusion.

Vers. Nr.		Während Perfusion				Unter Mannitol								
3	J	4.09	2.92	2.35	3.52	3.52	4.09	4.68	3.52	2.92	2.35	1.76	1.17	0.59
	P	178.8	81.0	73.5	112.0	98.0	122.5	157.5	108.5	81.0	77.0	66.5	49.0	40.30
	W	41.3	24.3	27.0	29.0	25.0	27.5	31.5	28.0	24.3	28.4	32.1	33.3	31.4
5	J		4.6	4.1	2.55	2.55	5.1	4,6	3.1	2.0	1.0	2.0	3.1	4.1	5.1
	P		190.5	149.0	64.2	65.9	92.7	81.4	52.9	47.7	34.2	52.9	71.0	123.2	119.0
	W		39.2	33.9	21.3	21.9	16.2	15.5	16.7	18.9	24.2	21.5	19.7	27.6	21.4
13	J		4.75	3.70	2.10	2.10	2.10	2.60	3.70	4.20	4.75				
	P		188.9	100.0	57.2	54.2	54.2	66.2	81.0	100.0	156.1				
	W		37.7	24.3	22.5	21.0	21.0	21.6	19.2	23.8	30.8				
22	J		2.51	2.02	1.51	1.51	2.02	2.51	3.02	3.52					
	P		257.7	169.3	124.6	72.9	89.8	111.8	142.8	199.9					
	W		98.7	78.9	75.2	41.7	39.5	40.6	44.0	54.0					

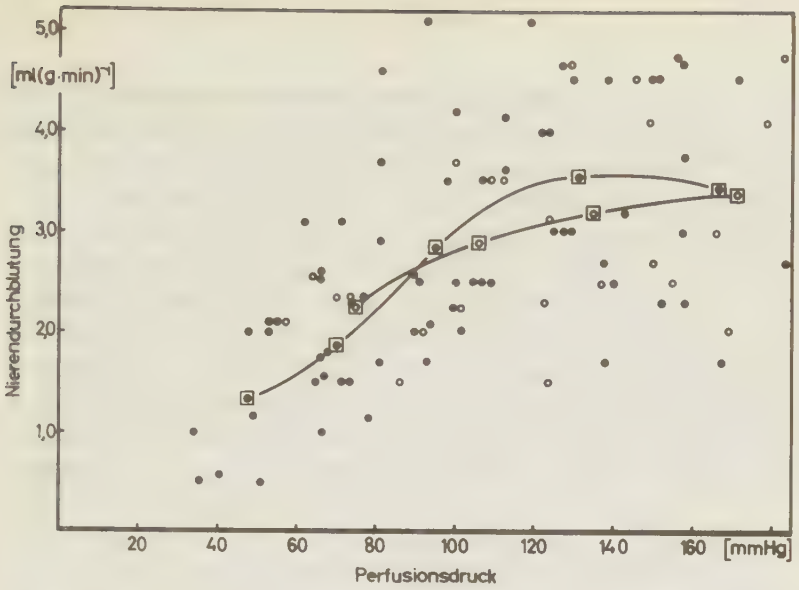


Abb. 2) Beziehung zwischen Nierendurchblutung (Perfusionsvolumen und Perfusionsdruck während isolierter Perfusion vor (helle Kreise) und während (dunkle Kreise) Mannitinfusion. (95 Einzelwerte aus 9 Versuchen).

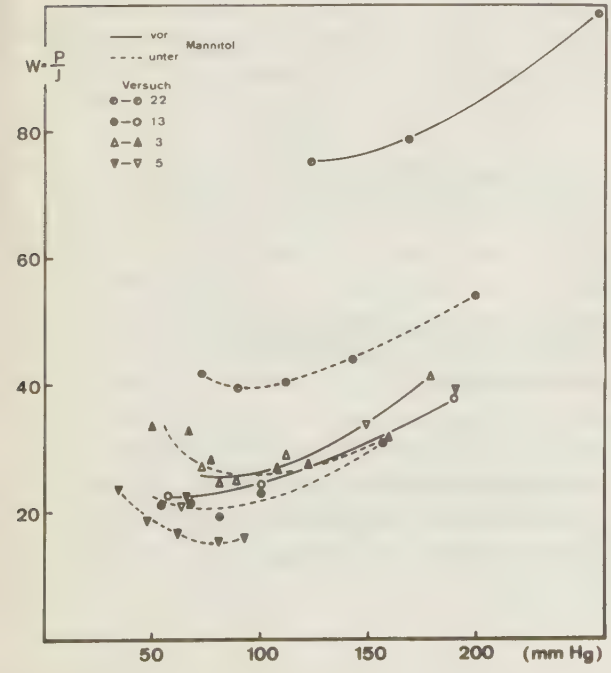


Abb. 3)

Verhalten des relativen renalen Gesamtströmungswiderstandes in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck vor und während Mannitdiurese. Werte von Versuch 5 vor Mannitol übersichtshalber nicht miteinander verbinden.

diurese nur um 25 %, wenn die Gesamtnierendurchblutung von 2,3 auf 4,6 ml/g.min gesteigert wird. Auf Grund der großen Streuung der Einzelwerte infolge zeitlich unterschiedlicher Bestimmungen und der ständig steigenden Mannitblutkonzentration ist eine quantitative Aussage über die Beeinflussung des GFR durch Mannit während isolierter Nierenperfusion nicht möglich; auffallend war jedoch, daß ein Anstieg des Glomerulumfiltrates bei normalem RBF durch Mannitol nicht erzielt wurde. Bei erhöhtem Perfusionsdruck war die Glomerulumfiltration während Mannitoldiurese nicht gesteigert. Dagegen war sie bei einem Perfusionsdruck von 35 mmHg noch nachweisbar.

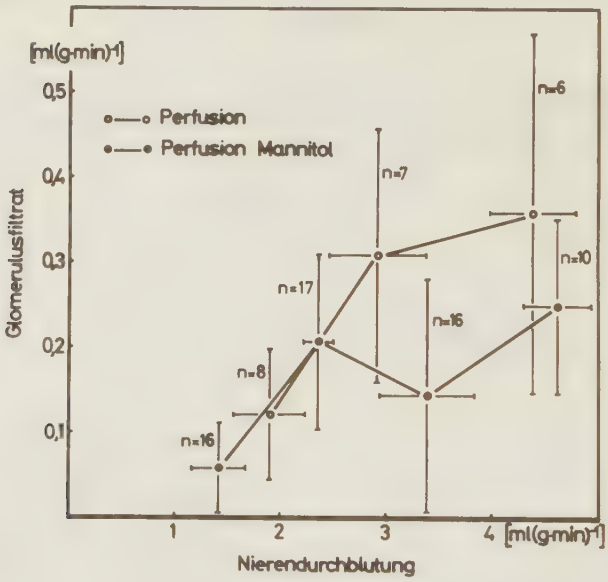


Abb. 4) Beziehung zwischen Glomerulumfiltrat und Nierendurchblutung (Perfusionsvolumen bei isolierter Perfusion) vor und während Mannitdiurese (73 Einzelwerte aus 9 Versuchen).

c) Veränderung der Urinausscheidung (UVM)

In Abb. 5a und 5 b ist das Verhalten des Urinminutenvolumens (UVM) während isolierter Nierenperfusion in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck und der Nierengesamtdurchblutung dargestellt, wobei die Mittelwertskurven aus neun Einzelversuchen gewonnen wurden. Daraus ergibt sich ein linearer Anstieg des Urinzeitvolumens mit zunehmendem Druck und zunehmender Nierendurchblutung (Abb. 5, offene Kreise). Die Infusion von 20 %iger Mannitlösung führt zu einem signifikanten Anstieg des Urinminutenvolumens in jedem Druck- bzw. Durchblutungsbereich. Auffallend sind die relativ hohen Urinflüsse bei "hypotensiver Lowflow"-Perfusion. Gegenüber den Werten während isolierter Nierenperfusion, das sind 140 mmHg für Druck und 3,8 ml/g.min für Volumen, werden unter Mannitol schon bei einem Perfusionsdruck von 52 mmHg und einem RBF von 1,2 ml/g.min gleich große Mengen Urin pro Minute ausgeschieden. Das UVM erfährt bei einem RBF von 2,0 ml/g.min eine 6-fache, bei einem RBF von 3,0 ml/g.min eine 5-fache und bei einem RBF von 4,5 ml/g.min eine 3-4 fache Steigerung, d.h. die Urinausscheidung ist vor allem im unteren Volumen- und Druckbereich signifikant vermehrt. (Einzelwerte für UVM siehe Tab. 2).

d) Veränderung der Serum- und Urinelektrolyte und der Serum- und Urinosmolarität

Während Infusion hypertoner Mannitlösung stieg die Gesamtosmolarität des Serums im Mittel um 12 %; gleichzeitig war ein Anstieg der Serumkaliumkonzentration um 27 % zu beobachten, während das Serumnatrium und der Hämatokrit um 7,6 % bzw. 28 % im Mittel absanken. Während Mannitdiurese erniedrigte sich der Quotient $^{U}/_{P_{osm}}$ von 1,57 (2,10-1,17) auf 1, da die osmolare Konzentration des Urins reduziert gefunden wurde; in 4 Versuchen wurde der Isotoniewert sogar unterschritten. In Abb. 6 ist die Beziehung C_{osm}/UVM bzw. $^{U}/_{P_{osm}}$ - Gesamtnierendurchblutung dargestellt (offene

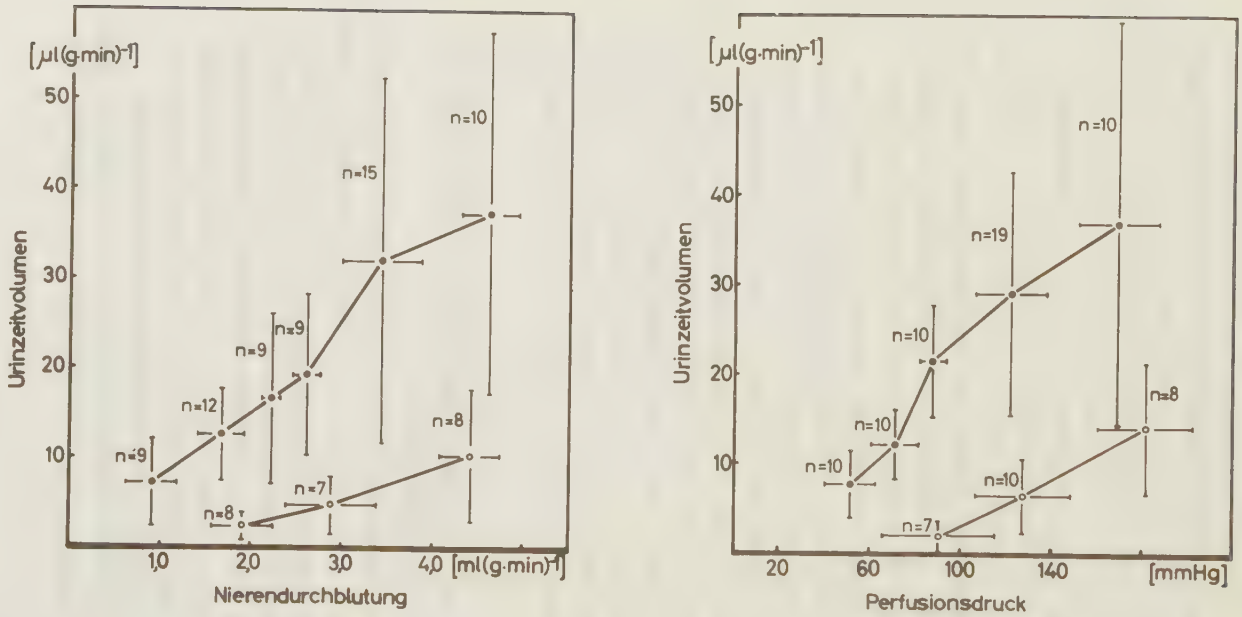


Abb. 5 a) und b)

Urinzeitvolumen in Abhängigkeit von der Nierendurchblutung (Perfusionsvolumen / extra links) und vom Perfusionsdruck (rechts) vor und während Mannitdiurese (78 und 76 Einzelwerte aus 9 Versuchen)

Kreise während isolierter Perfusion, volle Kreise während Mannitolinfusion). Wie aus Abb. 6 ersichtlich, gruppiert sich die Mehrzahl der erhaltenen Punkte während Mannitdiurese um den Isotoniewert, wobei die Streuung im oberen Durchblutungsbereich weniger stark ausgeprägt ist. Vor Mannitolapplikation liegen die Werte, abgesehen von wenigen Ausnahmen bei bestehender renaler Vasokonstriktion, höher, d.h. die Konzentrationsfähigkeit der Nieren wird durch isolierte Perfusion im allgemeinen nicht beeinträchtigt. Der Mannitdiurese entsprechend, fand sich ein signifikanter Anstieg der osmolaren Clearance mit gleichzeitiger Abnahme der Freiwasserclearance. Der Quotient $^{U}/P_{Na}$ wird von 0,55 (0,81-0,35) während isolierter Perfusion auf 0,18 (0,54-0,016) unter Mannitol deutlich erniedrigt, der $^{U}/P_{K}$ von 14,8 (23,7-3,6) auf 3,1 (5,5-0,9). Wie Abb. 7 zeigt, hängt die absolute Menge des ausgeschiedenen Natriums jedoch auch vom Perfusionsdruck ab. Die eingezeichnete Kurve wurde aus 52 Einzelmeßwerten während Mannitdiurese (dunkle Kreise) ermittelt. Sie liegt im oberen Druckbereich gut erkennbar oberhalb der Werte für die Natriumausscheidung bei Diurese während isolierter Perfusion (helle Kreise). Außerdem ist in der Abbildung auffällig, daß eine druckabhängige Na-Ausscheidung erst bei Perfusionsdrucken über 70 mmHg eintritt. Untersucht man die ausgeschiedene Na-Menge in Abhängigkeit vom Urinzeitvolumen (Abb. 8), so findet sich entsprechend der erhöhten osmolaren Clearance und verminderten bzw. positiven Freiwasserclearance eine Abnahme der direkten Proportionalität beider Größen, d.h. während der mannitbedingten Osmodiurese wird pro ml Endharn weniger Natrium ausgeschieden (volle Kreise in Abb. 8) als bei Diurese während isolierter Perfusion (helle Kreise). Im Sinne einer echten osmodiuretischen Wirkung des Mannit ist dabei zu werten, daß diese Veränderung der Urin-Natriumausscheidung bei konstantem RBF unabhängig von Änderungen des GFR erfolgt.

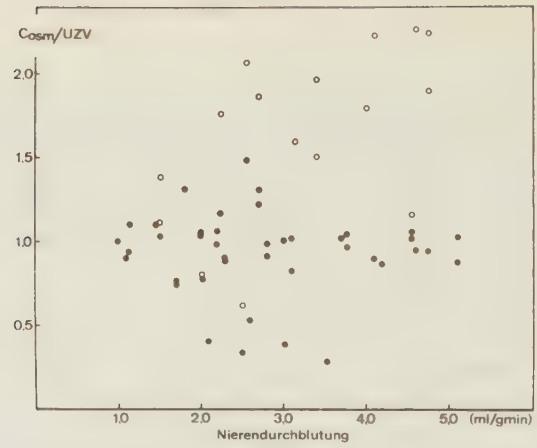


Abb. 6) Abhängigkeit des Quotienten C osmolar zu Urinzeitvolumen von der Nierendurchblutung (Perfusionsvolumen; helle Kreise vor Mannitinfusion; dunkle Kreise während Mannitinfusion).

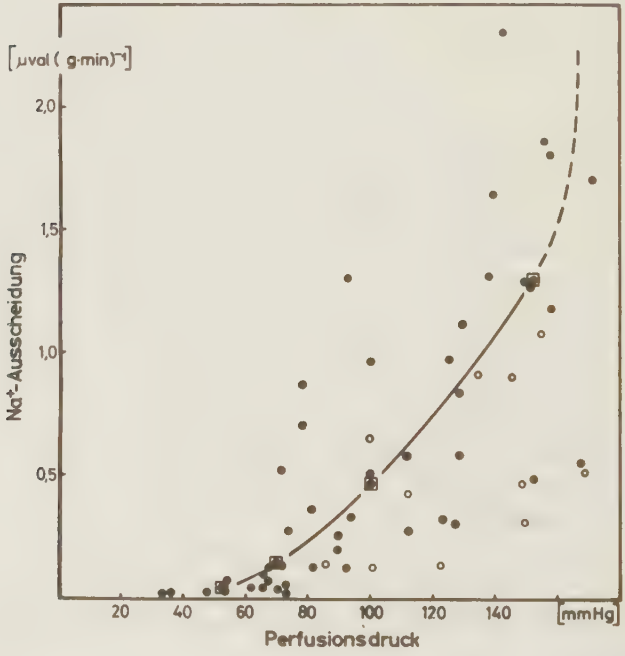


Abb. 7) Renale Natriumausscheidung in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck (helle Kreise) und während (dunkle Kreise) Mannitdiurese bei isolierter Perfusion der Niere in situ (66 Einzelwerte von 9 Versuchen).

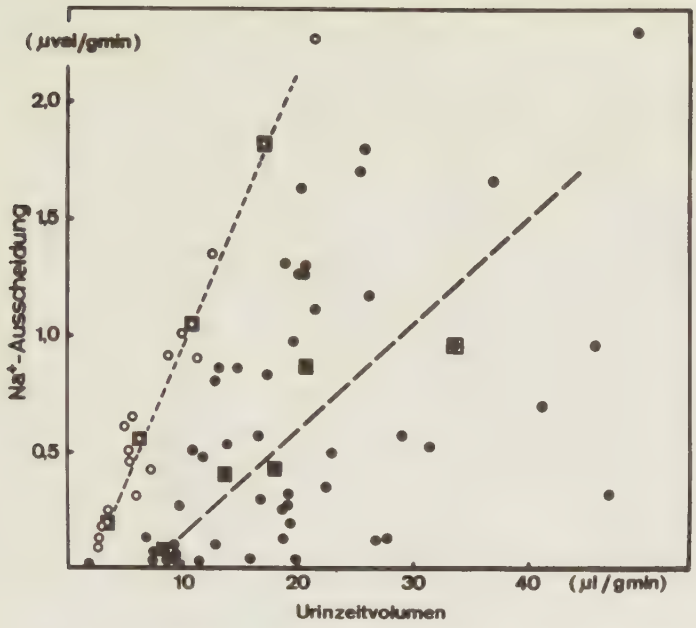


Abb. 8) Natriumausscheidung in Abhängigkeit vom Urinzeitvolumen vor (helle Kreise) und während (dunkle Kreise) Mannitdiurese bei isolierter Nierenperfusion (66 Einzelwerte aus 9 Versuchen).

e) Zeitabhängigkeit der Mannitwirkung

Wurden bisher die Effekte des Mannit auf die Funktion der isoliert perfundierten Niere in situ generell untersucht, so soll im folgenden die Zeitabhängigkeit der Mannitwirkung unmittelbar nach Mannitapplikation demonstriert werden. Es werden hierzu drei Einzelversuche besprochen, in denen die Nierendurchblutung auf verschieden hohen Niveaus (1,5, 2,7 und 4,5 ml/g·min) über eine Zeit von ca. 30 min nach Beginn der Mannitolinfusion konstant gehalten wurde (Abb. 9, Tab. 4). Der erste Wert in den abgebildeten Kurven gibt jeweils den letzten Perfusionswert vor Mannitinfusion an. Der Verlauf des Perfusionsdruckes zeigt trotz intra perfusionem eintretender Vasokonstriktionen fallende Tendenz unter Mannit. Die Freiwasserclearance weist im untersuchten Zeitraum ungleiche Veränderungen auf (Abb. 9).

Tabelle 4 Funktion isoliert perfundierter Hundenieren in situ vor und während Mannitolinfusion in Abhängigkeit von der Nierendurchströmung und Dauer der Mannitolinfusion.

	VERSUCH Nr. 8 28,5 kg Perfusionsvol. 4,5 ml/g.min				VERSUCH Nr. 21 34,0 kg Perfusionsvol. 2,7 ml/g.min				VERSUCH Nr. 22 34,0 kg Perfusionsvol. 1,5 ml/g.min		
	Vor Mannit	Während Mannit			Vor Mannit	Während Mannit			Vor Mannit	Während Mannit	
Zeit während Mannit (min)		5	15	25		5,0	15,5	24,0		13,0	21,5
$P_{A\ ren.}$ (mmHg)	145,6	138,6	129,8	171,4	150,0	187,5	167,5	137,5	123,6	72,9	72,9
GFR /ml(g.min)$^{-1}$/	0,23	0,217	0,118	0,099	0,327	0,749	0,257	0,352	0,105	0,127	0,089
UVM /µl(g.min)$^{-1}$/	11,2	20,2	21,4	25,3	6,0	12,8	13,9	25,3	2,6	8,5	11,4
C_{osm}/µl(g.min)$^{-1}$/	13,1		22,8	25,9	9,0	16,8	17,0		3,3	8,8	12,7
C_{H_2O}/µl(g.min)$^{-1}$/	-1,82		-1,43	-0,61	-3,04	-4,01	-3,16		0,65	-0,23	-1,16
U/P osm	1,17		1,06	1,03	1,51	1,31	1,23		1,24	1,03	1,10
U/P Na	0,52	0,54	0,36	0,45	0,35	0,43	0,26		0,35	0,03	0,02
U/P K	3,64	2,12	1,36	0,94	15,61	12,93	10,30		11,16	1,98	1,70
Na^+-Exkret. /µval(g.min)$^{-1}$/	0,90	1,64	1,11	1,71	0,31	0,81	0,54		0,09	0,04	0,03
K^+-Exkret. /µval(g.min)$^{-1}$/	0,16	0,16	0,11	0,09	0,61	1,05	0,87		0,08	0,05	0,06

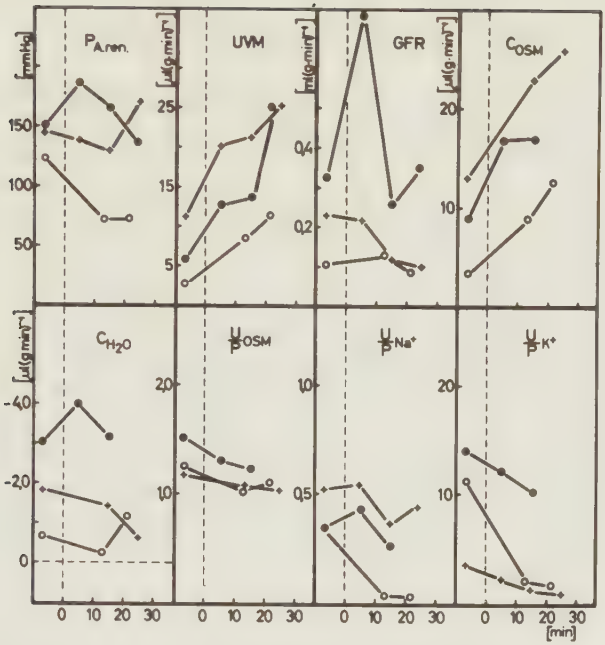


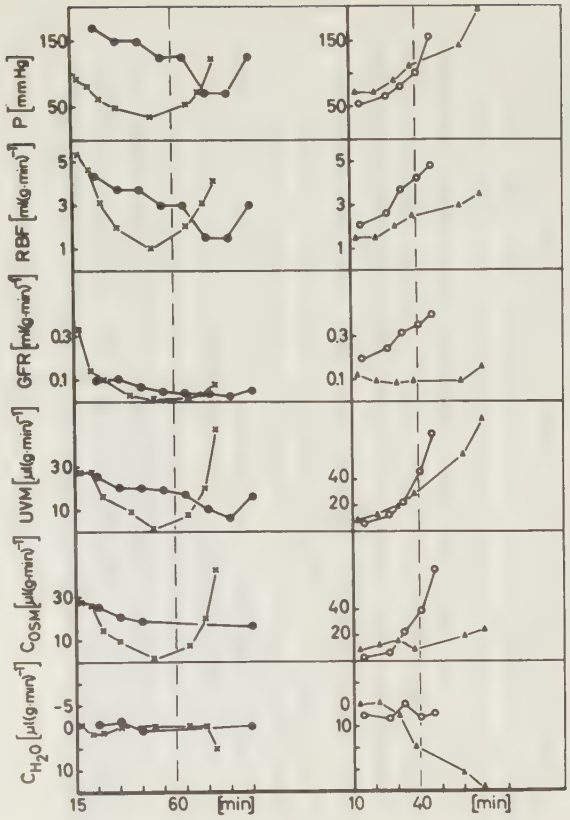
Abb. 9) Isolierte Nierenperfusion in situ: A. ren.-Druck- und verschiedene Nierenfunktionsgrössen in Abhängigkeit vom Beginn der kontinuierlichen Mannitapplikation bei konstantem, aber verschieden hohem Perfusionsvolumen. Dunkle Punkte = Versuch 21, x = Versuch 8, helle Kreise = Versuch 22.

Auffallend ist der brüske Anstieg des Urinminutenvolumens und der osmolaren Clearance über die gesamte Untersuchungszeit, während das GFR - abgesehen von einem sicher als Druckdiuresewert aufzufassenden Einzelwert in Versuch 21 - gering abfällt. Eine Untersuchung des initialen Verhaltens des GFR unter Mannit in sieben weiteren Versuchen zeigt, daß das Glomerulumfiltrat entscheidend vom Perfusionsdruck bestimmt wird. Initialer Druckanstieg führt zu einem Absinken des GFR und umgekehrt (Tab. 2). Wie weiterhin aus Abb. 9 ersichtlich ist, verändern sich die dargestellten Größen prinzipiell

in der gleichen Richtung, d.h. die relativen Veränderungen der Nierenfunktionsgrößen während Mannitdiurese sind unabhängig von der Ausgangsdurchblutung.

f) Einfluß akuter Durchblutungsänderungen auf die Mannitdiurese

In Abb. 10 a und 10 b sind verschiedene Nierenfunktionsgrößen von 4 Einzelversuchen dargestellt, wobei während Mannitdiurese in zwei Fällen die Nierendurchströmung stufenweise, ausgehend von einem Perfusionsvolumen von 5 ml/g.min, reduziert (linke Bildhälfte), in den beiden anderen Fällen dagegen bei einem Ausgangswert von 1,5 ml/g·min stufenweise erhöht wurde (rechte Bildhälfte). Eine Differenzierung, ob sich die Mannitdiurese dabei druck- oder flußabhängig ändert, ist aus methodischen Gründen nicht möglich, da bei der angewandten Perfusionstechnik Änderungen der Durchströmung immer mit Änderungen des Perfusionsdruckes verbunden waren. Den Änderungen der renalen Durchblutung entsprechend, verhalten sich Glomerulumfiltrat, Urinminutenvolumen und osmolare Clearance gleichsinnig. Die Freiwasserclearance bleibt unabhängig vom RBF konstant oder wird sogar positiv. Der Quotient $^{U}/_{P_{osm}}$ bewegt sich um den Isotoniewert, in Versuch 22 fällt er wegen zusätzlicher durch Vasokonstriktion der Niere bedingter Druckdiurese bis auf 0,28 ab (Tab. 2). $^{U}/_{P}$ - Kalium und $^{U}/_{P}$ - Natrium lassen keine Abhängigkeit von der Durchströmungssituation erkennen; die absolute Elektrolytausscheidung verhält sich weitgehend durchströmungsparallel.



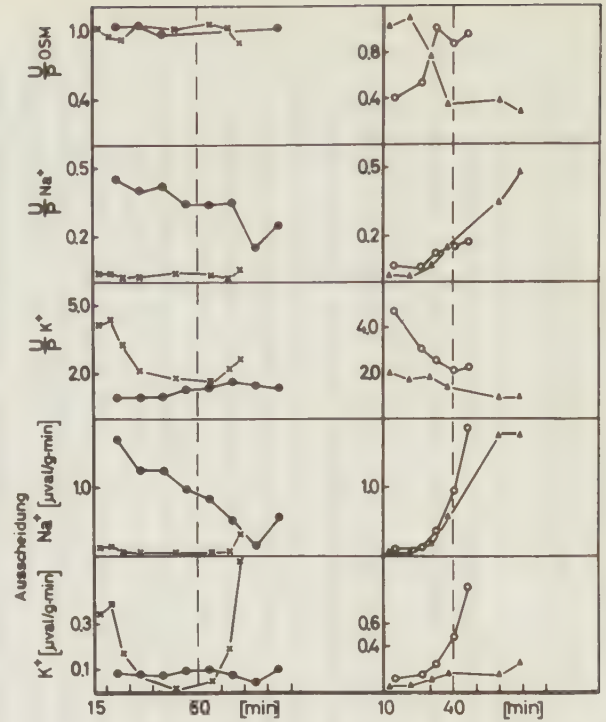


Abb. 10 a) und b) Isolierte Perfusion in der Niere in situ: Veränderung von Arteria renalis-Druck und verschiedenen Nierenfunktionsgrößen bei stufenweiser Erhöhung (Versuch 13 = helle Kreise und Versuch 22 = dunkle Dreiecke) und stufenweiser Reduktion (Versuch 8 = dunkle Kreise und Versuch 5 = Kreuze) des Perfusionsvolumens während Mannitdiurese.

D. Diskussion

1. Der Einfluß der künstlichen Perfusion auf die Nierenfunktion

Eine Untersuchung des Mannitoleffektes an der isoliert perfundierten Hundeniere setzt voraus, daß die Nierenfunktion durch Perfusion nur wenig beeinträchtigt wird. In den vorliegenden Versuchen wurde dies durch das methodische Vorgehen weitgehend erreicht. Da eine hohe vasokonstriktorische Ansprechbarkeit der Niere auf ischämisierende Reize bekannt ist, muß eine Methode zur Kanülierung der A. renalis, durch welche die renale Blutversorgung auch kurzfristig nicht unterbrochen wird, als Vorteil angesehen werden. Die Kontinuität der Nierendurchblutung wurde, wie in Methodik Kapitel c beschrieben, durch die Anwendung einer "Nierenkanüle" (48) gewährleistet. Trotzdem wurde unmittelbar nach Perfusionsbeginn häufig eine renale Vasokonstriktion registriert, die am ehesten als Folge des Kanülements gedeutet werden kann. Das Operationstrauma selbst verändert zwar durch Aktivierung des ADH- und Aldosteronmechanismus (16, 25, 44, 49, 90) die Nierenfunktion, was jedoch auch die "Vorperfusions-Kontrollwerte" betrifft. Vermutlich liegen die von uns ermittelten Werte für die PAH- und Inulin-Clearance deshalb niedriger als die von SMITH (1956) und SELKURT (1963) angegebenen Normalwerte für die Hundeniere. Von anderen Autoren wurde die ausgeprägt vasokonstriktorische Tendenz der Niere während isolierter Perfusion der Niere wiederholt beschrieben, wofür sie die renale und extrarenale Freisetzung von vasokonstriktorisch wirksamen Substanzen wie Adenosin, Angiotensin, Serotonin und Histamin verantwortlich machen. (2, 17, 36, 37, 41, 48, 55, 62, 63). Außerdem fiel bei den Versuchen die größere Neigung zur Konstriktion der Nierengefäße mit Zunahme der Perfusionsdauer auf (nach drei Stunden Perfusion stieg der Perfusionsdruck bei konstantem RBF meist spontan und irreversibel an). Diese Beobachtung kann möglicherweise damit

erklärt werden, daß kontinuierlich vasoaktive Stoffe im extrakorporalen Pumpsystem freigesetzt werden. Eine fortschreitende Kältevasokonstriktion, hervorgerufen durch eine fortschreitende Auskühlung des Bluts bei der Passage durch den extrakorporalen Kreislauf (48, 65) kommt als Ursache nicht in Frage, da in den Umgehungskreislauf ein Wärmeaustauscher eingeschaltet war, welcher das Perfusionsblut konstant auf Körpertemperatur hielt. Trotz der angeführten Schwierigkeiten stellt die isolierte Perfusion der Niere in situ auf dem in Methodik, Kapitel c beschriebenen Wege eine brauchbare Methode dar. Dies geht aus einem Überblick der von anderen Autoren ermittelten Werte hervor, die in Tab. 5 zusammengestellt sind. Danach sind die von uns bestimmten PAH- und Inulin-Clearancewerte gegenüber den Angaben von SMITH zwar reduziert, unterscheiden sich aber wenig von den Ergebnissen von ROSENFELD et al. (1960). Unser mittlerer Durchblutungswert von 3,46 ml/g.min ist methodisch bedingt, da sich die Nierendurchblutung bei Perfusionsbeginn nach der systemdruckgleichen Einstellung des Perfusionsdruckes richtete. Ähnlich wie ROSENFELD et al. und SCHRÖDER u.Mitarb. (1965) erhielten auch wir eine geringe PAH-Extraktion, was große Abweichungen zwischen RBF indirekt (aus C_{PAH} errechnet) und RBF direkt bedeutet. Deshalb wurde auch RBF indirekt in den vorliegenden Versuchen nicht weiter berücksichtigt. Die schlechten PAH-Extraktionen bzw. differierenden Werte für den RBF direkt und indirekt finden wahrscheinlich im sogenannten "washing-out-effect" (43, 51) eine Erklärung, zumal während isolierter Perfusion eine Störung der renalen Mikrozirkulation nicht auszuschließen ist. Als Zeichen einer intakten Nierenfunktion sind das nur wenig veränderte UVM und die nicht auffällig veränderte osmolare und Freiwasser-Clearance bei Perfusionsbeginn zu werten. Die ermittelten $^{U}/_{P_{osm}}$-Quotienten bewegen sich in derselben Grössenordnung wie bei THURAU u. DEETJEN (1962) und SCHRÖDER u.Mitarb., bzw. sind teilweise sogar größer. Weiterhin ist hervorzuheben, daß im Gegensatz zu den Ergebnissen von

Tabelle 5 Nierendurchblutung und Nierenfunktion bei isolierter Perfusion der Niere
(Berücksichtigt sind Arbeiten, denen Angaben zur Berechnung der Einzelgrößen pro Gramm Nierengewicht/min zu entnehmen waren)
*Normalwerte: zitiert nach SCHROEDER u.mitarb.

Autoren Jahr	Species	Perfusions-bedingungen	Perfusions-Druck (mm Hg)	RBF (ml/g.min) Meßmethode	GFR (ml/g.min) Meßmethode	C_{PAH} (ml/g.min)	E_{PAH} %	UVM (ul/g.min)	C_{osm} (ul/g.min)	C_{H_2O} (ul/g.min)	U/P_{osm}
SHANNON and WINTON (1940)	Hund	Pumpen- Lungen-Nierenpräparat	190 77	7,03 - 7,11 3,80 - 3,90	0,39 0,13 - 0,15 C_{In}	--	--	--	--	--	--
HINSHAW et al. (1959)	Hund	Pumpen- Lungen-Nierenpräparat	142,4 (100-187)	1,36 - 2,12 Outflow	--	--	--	--	--	--	--
LEVY (1959)	Hund	Arterio-arterieller Bypass mit u. ohne Pumpe Niere in situ	80-120	3,05 ± 0,91 direkt	--	--	--	--	--	--	--
ROSENFELD and SELLERS (1960)	Kaninchen	Pumpoxygenator-system Niere isoliert	110	1,7 - 4,5 Outflow	0,12 - 0,61 C_{Cr}	0,82-1,94	55-90	3,0-20	--	--	--
THURAU und LEETJEN (1962)	Hund	Arterio-arterieller Bypass mit Pumpe Niere in situ	110-120	2,2 - 4,3 Rotameter	0,23 - 0,47 C_{Cr}	--	--	2,0-8,4	3,6-10,8	-0,7- -4,1	1,14-1,79
TELANDER (1964)	Affe	Pumpoxygenator-system Niere isoliert	75-165	2,7 - 6,5 Outflow	--	--	--	--	--	--	--
SCHROEDER u. Mitarb. (1965)	Hund	Pumpoxygenator-system Niere isoliert	90-120	3,07±0,89 El. Flow-meter	0,26 ± 0,13 C_{Cr}	1,07±0,38	60±16	34 ± 14	--	--	1 ± 0,2
Messmer und ROSENTHAL (1966)	Hund	Arterio-arterieller Bypass Niere in situ	136±35,6	3,46(2,3-4,75) (Pumpe) 4,09(1,46-5,77) (PAH)	0,43 ± 0,25 C_{In}	1,18±0,6	47	9,6±7,2	20,6 (8 - 41)	-7,7 (-2- -21)	1,75 ±0,64
SMITH H.W.* (1951)	Hund	Normalwerte		4,0 (PAH)	0,62 C_{Cr}	1,91	87	--	--	--	--

SCHRÖDER u.Mitarb. die Na-Rückresorption während isolierter Nierenperfusion ansteigt, was aus dem Absinken des $^{U}/_{P_{Na}}$ deutlich wird (Abb. 1). Allerdings können Anderungen der Konzentrationsfähigkeit der Niere nicht ausgeschlossen werden.

2. Der Einfluß von Mannit auf die künstlich perfundierte Niere.

Da während Perfusion die Nierenfunktion nur unwesentliche Änderungen gegenüber der Ausgangssituation aufwies, schien es berechtigt, die oben beschriebene Methodik zur Prüfung der durch Mannit induzierten Osmodiurese heranzuziehen. Mannitol hat sich als ein ausgezeichnetes Agens zur Erzeugung von osmotischer Diurese, deren physiologische Grundlagen lange Zeit morphologisch und funktionell untersucht wurden (10, 13, 43, 60), erwiesen. Als pflanzlicher 6-wertiger Zuckeralkohol besitzt Mannitol keine Toxizität und wird im Organismus nur geringfügig abgebaut. Während einer Dauerinfusion von 20 %igem Mannit wird infolge der schlechten Zellpermeabilität (21, 47, 49) die Osmolarität im Extracellulärraum und auch die Osmolarität des Ultrafiltrats progredient erhöht, da Mannit vollständig filtriert wird (22, 75). Infolge der geringen Rückresorption des Mannitmoleküls von 10 % (22) und der deshalb verminderten Rückresorption filtrierten Wassers, wird den Tubuli mehr Wasser entzogen, was zu einer Erhöhung des Endharnvolumens, d.h. zu einer Osmodiurese führt. Die vorliegenden Versuche haben demonstriert, daß Mannit auch während isolierter Nierenperfusion eine solche osmotische Diurese herbeiführt. Dabei gestattet die verwendete Methodik gezielte Aussagen über den generellen Manniteffekt und die besonderen Wechselbeziehungen von Grad der Diurese, Ausgangsnierendurchblutung und zeitlicher Wirkungsdauer des Mannit. Aus diesen Versuchen wird deutlich, daß für die Mannitwirkung der aktuelle Gesamtdurchblutungswert vor Mannitolapplikation entscheidend ist. Zwar zeigen die einzelnen Funktionsgrößen bei vermehrter Nierendurchströmung im allgemeinen dieselbe Ten-

denz, doch bestehen deutliche Differenzen in der Absolutwirkung. Neben der Abhängigkeit von der Ausgangsnierendurchblutung sind die Veränderungen der Nierenfunktion in charakteristischer Weise von der Wirkungsdauer des Mannit abhängig. So konnte bei unveränderter Nierendurchblutung gezeigt werden, daß Glomerulumfiltrat, Freiwasserclearance und osmolarer $^{U}/_{P}$-Quotient innerhalb von 30 min konstanten Werten zustreben, während das Urinzeitvolumen (UVM) und die osmolare Clearance stetig ansteigen und nach 30 min in keinem Versuch einen fixen Maximalwert bzw. konstante Werte erkennen lassen.

Da die osmodiuretische Wirkung von Mannit in ihrem Ausmaß andere Osmotherapeutika übertreffen soll (38, 59), stellt sich die Frage nach dem Mechanismus der Mannitdiurese, welche durch die klassische Vorstellung der Osmodiurese allein nicht hinreichend erklärt werden kann, und wofür eine Reihe extrarenaler Wirkungen zur Diskussion gestellt werden, über welche Mannit die Nierenhämodynamik und damit die Diurese verändern könnte. Folgende Möglichkeiten werden erörtert:

1. Das bei gleichzeitig erniedrigtem Hämotokrit (43) vermehrte Plasmavolumen führt zu einer Mehrdurchblutung der Niere und Volumendiurese (23). Die in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen beobachtete signifikante Senkung des Hämokrits während Einwirkung von Mannit wird mit einer Verschiebung von extravaskulärem- und Erythrozytenwasser in das Plasma begründet (LILIEN et al. 1963).
2. Infolge der verminderten Blutviskosität (52) wird der renale Widerstand herabgesetzt und damit der RBF erhöht, was zu einer gesteigerten Diurese führt (43). Diese Vorstellung widerspricht jedoch Untersuchungen von SPENCER (1951) und SHARE (1952), die keine auffälligen Veränderungen der Nierendurchblutung im Anschluß an Veränderungen des Hämotokrits und der Blutviskosität gefunden haben.

3. Durch Mannitol wird das Herzzeitvolumen erhöht und damit auch der prozentuale Anteil der Nierendurchblutung gesteigert (14).

Im Mittelpunkt dieser Ansichten steht eine gleichzeitig während Mannitinfusion registrierte Erhöhung der effektiven Nierendurchblutung (experimentelle Untersuchungen an Hunden) (12, 19, 23, 24, 32, 43, 53, 83, 86), in den vorliegenden Versuchen erkenntlich am Abfall des Perfusionsdruckes infolge des verminderten relativen Strömungswiderstandes bei volumenkonstanter Perfusion. Jedoch beantworten die erwähnten Vorstellungen die Frage nach dem Mechanismus der Mannitdiurese unzureichend, weil gleichzeitig auch intrarenale Veränderungen des Gewebsdruckes und der Hämodynamik beobachtet wurden. Diese intrarenalen Veränderungen wurden folgendermaßen erklärt:

1. Nach LILIEN et al. kann Mannitol das Interstitium entwässern, dabei den Gewebsdruck erniedrigen und folglich den RBF erhöhen.
2. Durch Mannit kann die Mikrozirkulation verbessert werden, wie sie in ähnlicher Weise durch niedermolekulares Dextran gefördert wird (49).
3. Im Gegensatz zur Hypothese von LILIEN et al. fanden GOTTSCHALK und MYLLE (1957) wie auch THURAU und HENNE (1964) und STAHL (1965) unter Mannitol eine Erhöhung des intrarenalen Gewebsdruckes. Von diesem Befund ausgehend, entwickelten THURAU und HENNE eine neue Vorstellung der mannitinduzierten renalen Mehrdurchblutung. Sie konnten durch Berechnung der intrarenalen Teilwiderstände zeigen, daß der erhöhte Gewebsdruck die Tangentialspannung und damit die transmurale Druckdifferenz der muskulären Gefäße herabsetzt und so eine Dilatation der glatten Muskelelemente herbeiführt. Obwohl in diesem Zusammenhang bevorzugt eine Erweiterung der postglomerulären Gefäßsegmente unter Mannitol diskutiert wird (BRAUN u. LILIENFELD, 1963), sollen nach THURAU u. HENNE die präglomerulären Gefäßanteile mehr er-

schlaffen als die postglomerulären. Dieser Befund wäre geeignet, die durch hypertone Lösungen von Dextrose, NaCl und Na_2SO_4 (11, 23, 34, 85) erzielbare Nierenmehrdurchblutung zu erklären, da er bei jeder Art von intrarenalem Gewebsdruckanstieg Gültigkeit besitzen müßte.

Durch die vorgelegten Versuche mit volumenkonstanter Nierenperfusion kann in Übereinstimmung mit LILIEN et al., welche bei direkter Injektion hypertoner Mannitlösungen in die Nierenarterie identische Resultate erzielten, wie bei Injektion von hypertonem Mannit in eine periphere Körpervene, der Einfluß extrarenaler Faktoren auf die Nierendurchblutung (Osmo - Druck - Chemorezeptoren) weitgehend ausgeschlossen werden.

Während Mannitdiurese fanden wir bei relativ hoher Nierendurchblutung eine Abnahme bzw. mit zunehmender Durchströmung einen geringeren Anstieg des Glomerulumfiltrates. Diese Beobachtung macht die weit differierenden Literaturangaben in Bezug auf das Verhalten des GFR unter Mannitol verständlich. Neben einem signifikanten Anstieg des GFR (64, 68, 82) und einer Abnahme des GFR (8, 18, 23, 24, 33, 40, 53) wird ein konstantes Glomerulumfiltrat (1, 20, 31, 32, 49, 92) beschrieben. Diese Diskrepanzen in der Beurteilung des GFR während "Mannitolisation" sind vor allem auf methodische Unterschiede zurückzuführen. Sie beruhen hauptsächlich auf der unterschiedlichen Höhe der Nierendurchblutung (Hyper-, Normo-, Hypotension), auf der unterschiedlichen Wahl des Versuchsobjektes, auf der unterschiedlichen zugeführten Mannitolmenge, auf der unterschiedlichen Infusionsdauer und auf den verschieden langen zeitlichen Abständen, nach denen Clearancebestimmungen durchgeführt wurden. MURPHY u. GAGNON (1964) konnten an Hunden demonstrieren, daß das GFR weder in Normo- noch in Hypotension ansteigt. Damit stimmen auch unsere eigenen Ergebnisse überein, nach welchen die Glomerulumfiltration weder druck- noch volumenabhängig gesteigert wird. Dies ist umso erstaunlicher, als während Mannitdiurese die Niere vermehrt

durchblutet wird. Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, daß bei Hypotension eine ausreichende Glomerulumfiltration unter Mannitol gewährleistet ist, auch wenn der effektive Filtrationsdruck von 20-30 mmHg unterschritten wird. Diese Beobachtung kann aber nur teilweise mit der mannitbedingten Erniedrigung des kolloidosmotischen Druckes und damit einem bei Absinken des arteriellen Druckes länger wirksamen Filtrationsdruck erklärt werden. Nach OCHWADT (persönliche Mitteilung) besteht an der Rattenniere eine lineare Beziehung zwischen Perfusionsdruck, also Druck im vas afferens, und dem proximalen Tubulusdruck, welcher dem Bowman'schen Kapseldruck gleichzusetzen ist. In Hypotension, d.h. auch bei Drucken unter 40 mmHg, ist demzufolge nicht nur der Druck in der afferenten Arteriole, sondern auch der Bowman'sche Kapseldruck entsprechend erniedrigt. Somit ist eine Glomerulumfiltration bei Drucken unterhalb 40 mmHg gut erklärbar, da während Mannitinfusion neben dem Kapseldruck zusätzlich der kolloidosmotische Druck vermindert gefunden wird (31, 32, 43).

In diesem Zusammenhang lehnen DETMER et al. (1965) eine Abhängigkeit der Urinproduktion von der Nierendurchströmung während Mannitdiurese ab, da in ihren Versuchen der RBF, gemessen mit dem elektromagnetischen Flowmeter, bereits zum Kontrollwert zurückgekehrt war, bevor das Urinminutenvolumen zum Ausgangswert zurückkehrte. Unsere Daten lassen dagegen für das UVM bei konstantem Nierenperfusionsvolumen nach 30 min noch kein Maximum erkennen. Nach 45 min hätte das UVM in keinem Fall den Basiswert wieder erreicht. Für die Absolutwerte der Mannitdiurese ist jedoch die Durchblutungsgröße bestimmend, wenn auch eine exakte Trennung zwischen Druck- und Volumenabhängigkeit aus den eigenen Versuchen wegen des methodischen Vorgehens nicht vorgenommen werden kann. THURAU und DEETJEN (1962) konnten aber demonstrieren, daß während osmotischer Diurese parallel zum Anstieg der Nierengesamtdurchblutung die Markdurchblutung ansteigt. Damit kann die osmodiuretische Mannit-

wirkung als Ergebnis intrarenaler Veränderungen angesehen werden. Versuche von BARTHA (1966) an der Hundeniere in situ und auch an der isolierten Niere demonstrieren zwar trotz Anstieg des Herzminutenvolumens unter Mannitol keinen Abfall des Nierengefäßwiderstandes, zeigen aber ebenfalls, daß bei konstantem Nierengesamtstromvolumen der Anteil der Markdurchblutung gegenüber den Normalwerten (26) für die äußere Markzone von 120 ml/100 g.min auf 357 und für die innere Markzone von 25 auf 152 ml/100 g.min stark erhöht ist.

Den Elektrolytverschiebungen dürfte demnach während Manniteinwirkung folgender Mechanismus zugrunde liegen: Bei erhöhter Markdurchblutung werden die osmotisch wirksamen Teilchen, die im Gegenstromsystem zur Papillenspitze hin angereichert werden, in verstärktem Maße abtransportiert. Dadurch wird der für die Konzentrierung des Endharnes erforderliche osmotische Gradient im Mark abgebaut (4,46,50, 83), folglich vermindert Wasser rückresorbiert und letztlich ein relativ verdünnter und vermehrter Endharn ausgeschieden. So ist nicht erstaunlich, daß die osmolare Clearance während Mannitdiurese signifikant ansteigt und daß sich die Werte für den osmolaren $^{U}/_{P}$ Quotienten unabhängig von der Nierendurchblutung um den Isotoniewert gruppieren (Abb. 6), d.h. auch bei Änderung der renalen Gesamtdurchströmung muß unter Mannitol eine Umverteilung des Blutes innerhalb der Niere zu Gunsten der Markdurchblutung eintreten. Bei konstantem RBF unterliegt die negative Freiwasserclearance in den ersten 30 min der Manniteinwirkung nur geringen Schwankungen, vorausgesetzt, daß der Perfusionsdruck bis zu diesem Zeitpunkt nicht ansteigt. Jedoch besteht in Übereinstimmung mit THURAU und DEETJEN (1962) eine starke Druckabhängigkeit. Die in den eigenen Versuchen bei akuten Durchblutungsänderungen beobachtete positive Freiwasserclearance kann als Zeichen einer Druckdiurese, hervorgerufen durch Druckanstieg bei Vasokonstriktion der Niere, gedeutet werden (84). Auch

die Veränderungen der Natriumausscheidung durch die Niere stehen in enger Beziehung zur vermehrten Durchblutung des Nierenmarkes und der papillären Ausschwemmung des Na bzw. dem Abbau des Na-Gradienten. So steigt trotz Hyponatriämie (9, 61, 91) die absolute Natriumausscheidung während Osmodiurese an (9, 15, 26, 61, 73, 91), während die Natriumkonzentration im Urin infolge verminderter Wasserrückresorption absinkt. Die geringere Neigung der Regressionsgeraden auf Abb. 8 ist Ausdruck dieses Befundes. Außerdem besteht eine ausgeprägte Abhängigkeit der Natriurese vom jeweiligen Perfusionsdruck, was mit den Ergebnissen von SELKURT et al. (1965) übereinstimmt. Ein Beweis für die direkte Wirkung von Mannitol auf die renale Salz- und Wasserausscheidung wird durch die Versuche von GOODYER und GLENN (1952) geliefert. Sie injizierten große Mengen von Mannitol direkt in eine Nierenarterie und riefen so prompte Anstiege von ausgeschiedenem Salz und Wasser auf der Seite der Injektion hervor. (Die bereits angeschnittene Frage, inwieweit humorale Faktoren, Dehnungsrezeptoren (88), Angiotension (74) oder inwieweit Volumenrezeptoren durch Blockade des ADH am Mechanismus der Natriurese während Mannitolinfusion beteiligt sind, muß noch genauer untersucht werden.) Da nach ULLRICH u.mitarb. (1963) durch Mannitol die frühdistale Na-Konzentration erniedrigt wird, dürften während Mannitdiurese sowohl Filtration als auch Na-Exkretion über den von THURAU und SCHNERMANN (1965) beschriebenen Na-sparenden Mechanismus mitreguliert werden. Nach diesem Mechanismus reduziert eine hohe frühdistale Natriumkonzentration über den Renin-Angiotensinmechanismus der Macula-densa-Zellen das GFR; bei erniedriger frühdistaler Na-Konzentration dagegen wäre selbst im Stadium allgemeiner relativer Vasokonstriktion (nach Hämorrhagie z.B.) eine Filtration möglich. Der auch von uns bei arteriellen Mitteldrucken unterhalb 40 mmHg gefundene Harnfluß könnte demnach die Folge einer fehlenden präglomerulären Vasokonstriktion bei entsprechend niedriger Na-Konzentration im Macula-densa-Segment sein.

Eine andere Deutung dieses Befundes besteht in der schon erwähnten linearen Beziehung des Druckes im vas afferens und dem proximalen Tubulusdruck, der dem Bowman'schen Kapseldruck entspricht (40). Hiernach kann die bei Drucken unterhalb 40 mmHg gefundene Urinexkretion durch den parallel zum Perfusionsdruck erniedrigten Kapseldruck und den während Mannitdiurese verminderten kolloidosmotischen Druck erklärt werden. Diese Vorstellung könnte auch zugleich die protektive Wirkung des Mannitol während hämorrhagischen Schocks und während größerer chirurgischer Eingriffe am Menschen und Tier erklären (5, 14, 56, 57, 58, 59, 67, 81).

E. Zusammenfassung

1. Ziel der vorliegenden Untersuchungen war, einen Beitrag zur weiteren Aufklärung des Mechanismus der Mannitdiurese zu erbringen. Hierzu wurde bei 25 Hunden die Niere isoliert in situ vor und während Mannitdiurese perfundiert.

2. Die isolierte Perfusion in situ selbst führte, verglichen mit den Kontrollwerten vor Beginn der Perfusion, zu einem geringen Abfall des GFR und zu einem signifikanten Abfall von U/P-osmolar, U/P-Na und U/P-K.

3. Mannit bewirkte an der isolierten Niere eine starke osmotische Diurese, welche bei kontinuierlicher Mannitinfusion bei konstantem Perfusionsvolumen bis zu 30 min stetig anstieg. Dabei hing die Absolutgröße der Diurese von der Einstellung des Perfusionsvolumen ab.

   Die von anderen Autoren unter Mannitwirkung beobachtete renale Mehrdurchblutung äußerte sich in den Versuchen mit volumenkonstanter Perfusion in einer Abnahme des Perfusionsdruckes, d.h. in einer Abnahme des renalen Gesamtströmungswiderstandes.

   Für das GFR ließ sich weder druck- noch volumenabhängig eine signifikante Anderung durch Mannitol nachweisen. Differierende Befunde in der Literatur werden deshalb auf methodische Unterschiede zurückgeführt.

   Die während Mannitinfusion erhöhte Elektrolytexkretion kann durch die infolge Nierenmarksdurchblutungssteigerung eintretende papilläre Ausschwemmung osmotisch wirksamer Teilchen erklärt werden.

   Der U/P-osmolar-Quotient stellt sich während Mannitdiurese unabhängig von der Nierengesamtdurchblutung auf den Isotoniewert ein, die negative Freiwasser-Clearance verhält sich auch unter Mannitwirkung stark druckabhängig.

4. Auf Grund dieser Ergebnisse und den neuen Befunden in

der Literatur ist die besonders starke osmodiuretische Wirkung von Mannit Folge einer intrarenalen Umverteilung der Durchblutung mit relativer Begünstigung der Nierenmarkdurchblutung.

Literatur:

1) ABBRECHT P.H.
MALVIN R.L.
Effects of GFR and renal plasma flow in urine osmolority.
Am. J. Physiol. 201, 754 (1961)

2) ALBRECHT K.F.
Hämodynamik der Niere bei extracorporaler Zirkulation in Normothermie und Hypothermie um 10°C.
Bruns Beiträge Klin.Chir. 206:123 (1963)
B. B. Klin.Chir. 206:145 (1963)

3) BALLINT P.
FAKETE A.
Das Verhalten des Minutenvolumens und der Nierendurchblutung bei stagnierender Hypoxie.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 270,575 (1960)

4) BALLINT P.
FORGACS J.
Natriumreabsorption und Sauerstoffverbrauch der Niere bei osmotischer Belastung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 288, 332 (1966)

5) BARRY K.G.
COHEN A.
KNOCHEL J.P.
WHELAN T.J.
Mannitol infusion. II. The prevention of acute functional renal failure during resection of an aneurysma of the abdominal aorta.
New Engl. J. Med. 264, 967 (1961)

6) BARTHA I.
HARZA T.
HARSING L.
Die intrarenale Verteilung der durch die Niere strömenden Blutmenge in der osmotischen Diurese und unter "stop flow" Bedingungen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 288, 315 (1966)

7) BEALL A.C. jr.
HALL C.W.
MORRIS G.C.
DE BAKEY M.E.
Mannitol induced osmotic diuresis during renal artery occlusion.
Ann. Surg. 161, 46 (1965)

8) BERMAN L.B.
SMITH L.L.
CRISHOLM G.D.
WESTON R.E.
Mannitol and renal function in cardiovascular surgery.
Arch. Surg. 88, 239 (1964)

9) BOBA A.
GAINOR J.
POWERS S.R. jr.
The influence of mannitol on water and elektrolyte excretion following trauma.
Surgery 52, 188 (1962)

10) BOHLE A.
ATZLER Ch.
SANWALD R.
KLESMAN E.
PLEWA J.
Beitrag zur Morphologie der Niere bei osmotischer Diurese.
Zeitschr.ges.exp.Med. 135, 481 (1962)

11) BONNOUS G.
SHUMACKER H.B. jr.
Influence of blood sugar levels upon renal blood flow.
Ann. Surg. 151, 441 (1960)

12) BRAUN W.E.
LILIENFELD L.S.
Renal hemodynamic effects of hypertonic mannitol infusions.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 114, 1 (1963)

13) BRUNNER H.
KUSCHINSKY G.
PETERS G.
VORHERR H.
Veränderungen der Form der Tubuli und des Wassergehaltes der Nieren bei der Mannit- und Sulfatdiurese der Ratte.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path. Pharmak. 233, 57 (1958)

14) CAMISHION R.C.
FISHMAN N.H.
Effect of mannitol on renal blood flow and cardiac output in hemorrhagic shock.
Circulation Suppl. 29, 130 (1964)

15) CHENEY F.W. jr.
RAND P.W.
LINCOLN J.R.
Mannitol-Induced Diuresis. Its effect on serum and urin sodium concentration.
Arch. Surg. 88, 197 (1964)

16) CLINE T.N.
COLE J.W.
HOLDEN W.J.
Demonstration of an antidiuretic substance in the urine of postoperative patients.
Surg. Gyn. & Obstr. 96, 674 (1953)

17) CUYPERS Y.
NIZET A.
BAERTEN A.
Technique pour la perfusion de reins isolés de chien avec du sang hépariné.
Arch. int. Physiol. 72, 245 (1964)

18) DEMPSTER W.J.
EGGLETON M.G.
SCHUSTER S.
The effect of hypertonic infusions on glomerular filtration rate and glucose reabsorption in the kidney of the dog.
J. Physiol. (Lond.) 132, 213 (1956)

19) DETMER D.E.
ZIMMERMAN J.M.
KING T.C.
Mannitol diuresis: the relationship of plasma volume to renal blood flow.
J. Surg. Res. Vol. V,552 (1965)

20) DOBERNECK R.C.
MAZZE R.I.
SCHWARTZ F.D.
BARRY K.G.
Effect of hypertonic mannitol infusion on renal clearances in humans with normal or deseased kidneys.
J. Urol. (Baltimore) 91, 123 (1964)

21) DOMININGUEZ R.
CORCORAN A.C.
PAGE S.H.
Mannitol; kinetics of distribution, excretion and utilization in human beings.
J. Lab. clin. Med. 32, 1192 (1947)

22) ELKINTON J.R.
Volume of distribution of mannitol as measure of volume of extracellular fluid, with study of mannitol method.
J. clin. Invest. 26, 1088 (1947)

23) GAGNON J.A.
MURPHY G.P.
TESCHAN P.E.
Renal functions in the normotensive and hypotensive dog during hypertonic mannitol and dextrose infusions.
J. Surg. Res. Vol.IV, 468 (1964)

24) GAGNON J.A.
MURPHY G.P.
TESCHAN P.E.
Renal hemodynamic effects of hypertonic mannitol in the dog.
Fed.Proc. 22, 173 (1963)

25) GOLDSMITH C.
BEASLEY H.K.
WHALLEY P.J.
RECTOR F.C. jr. and
SELDIN D.W.
The effect of salt deprivation on the urinary concentrating mechanism in the dog.
J. clin. Invest. 40, 2043 (1961)

26) GOLDSMITH C.W.
RECTOR F.C.
SELDIN D.W.
Evidence for a direct effect of serum sodium concentration on sodium reabsorption.
J. clin. Invest. 41, 850 (1962)

27) GOODYER A.V.N.
GLENN W.W.L.
Excretion of solutes injected into the renal artery of the dog.
Am. J. Physiol. 168, 66 (1952)

28) GOTTSCHALK C.W.
MYLLE M.
Micropuncture study of pressures in proximal tubules and peritubular capillaries of the rat kidney and their relation to ureteral and venous pressures.
Am. J. Physiol. 185, 430 (1956)

29) GRUPP G.
HEIMPEL H.
HIERHOLZER K.
Über die Autoregulation der Nierendurchblutung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 269, 149 (1959)

30) HALLWACHS O.
Exp. Untersuchungen über Mannit-Diurese im hämorrhagischen Schock.
Langenbeck's Arch. klin. Chir. 308, 852 (1964)

31) HALLWACHS O.
Klinische Untersuchungen über die Mannitol-Diurese an Gesunden und postoperativen Patienten.
Klin. Wschr. 43.Jgg., h. 10, S.546 (1965)

32) HALLWACHS O. — Die Mannit-Diurese in der Chirurgie - experimentelle und klinische Ergebnisse. Melsunger Med. Mitt. 39, 84 (1966)

33) HARSING L., BIRO J., FANYO A., DANIEL F. — Effect of hypertonic solutions on renal blood flow and diuresis in hydroponic man. Acta physiol. Acad. Sci. hung., 12, 314 (1957)

34) HARVEY R.B. — Vascular resistance changes produced by hyperosmotic solutions. Amer. J. Physiol. 199, 31 (1960)

35) HINSHAW L.B., DAY S.B., CARLSON C.H. — Tissue pressure and critical closing pressure in the dog kidney. Amer. J. Physiol. 196, 1132 (1959)

36) HINSHAW L.B., PAGE B.B., BRAKE C.M., EMERSON T.E. jr. — Mechanisms of intrarenal hemodynamic changes following acute arterial occlusion. Am. J. Physiol. 205: 1033 (1963)

37) HOLLENBERG M., PRUETT R., THAL A. — Vasoactive substances liberated by prolonged bubble oxygenation. Journ. of Thoracic and Cardiovasc. Surgery 45:402 (1963)

38) JUDD D., HERENDEEN T., SCHUHMACKER H.B.jr. — Influence of mannitol and low molecular weight dextran upon renal blood flow. Surgery 56, 529 (1964)

39) KIMBEL K.H. — Eine Mikromethode zur Bestimmung der p-Amino-Hippursäure aus dem Capillarblut. Klin. Wochenschrift 32, 566 (1954)

40) KOCH K.M.
KRAUSE H.H.
JUME Th.
OCHWADT B.
Korrelation von Glomerulusfiltrat, intratubulärem Druck und Harnfluß während Mannitdiurese.
Pflügers Arch. ges.Physiol. 289, R 77 (1966)

41) KUPFER Sh.
THOMPSON D.D.
PITTS R.F.
The isolated kidney and its response to diuretic agents.
Amer.J.Physiol. 167, 703 (1951)

42) LEVY M.N.
Oxygen consumption and blood flow in the hyperthermic perfused kidney.
Amer.J.Physiol. 197, 1111 (1959)

43) LILIEN O.M.
JONES S.G.
MUELLER C.B.
The mechanism of mannitol diuresis.
Surg. Gyn- & Obstr. 117, 221 (1963)

44) LLAURADO J.G.
Increased excretion of aldosterone immediately after operation.
Lancet (London). 1, 1295 (1965)

45) LOCHNER W.
OCHWADT B.
Über die Beziehung zwischen art. Druck und Blutfüllung an der isolierten Niere des Hundes.
Pflügers Arch. ges.Physiol. 258, 275 (1954)

46) MALVIN R.L.
WILDE W.S.
Washout of renal countercurrent Na gradient by osmotic diuresis.
Amer.J.Physiol. 197, 177 (1959)

47) McQUEEN J.J.
JEANS D.
Dehydration and rehydration of the brain with hypertonic urea and mannitol.
J. Neurosurgery 21, 118 (1964)

48) MESSMER K.
SCHMIDT-MENDE M.
Die Kältevasokonstriktion der Nierengefäße.
Zeitschr. ges. exp. Med. 139, 468 (1965)

49) MOORE F.J.
Tris buffer, mannitol and low viscous dextran: Three new solutions for old problems.
Surg. Clin. North Am. 43,577 (1963)

50) MUDGE G.H.
FOULKS J.
GILMAN A.
Effect of urea diuresis on renal excretion of electrolyts.
Amer. J. Physiol. 158, 218 (1949)

51) MURPHY G.P.
GAGNON J.A.
TESCHAN P.E.
Measurement of renal function in hemorrhagic hypotension: Effect of mannitol.
J. Urol. (Baltimore) 90, 133 (1963)

52) MURPHY G.P.
GAGNON J.A.
TESCHAN P.E.
Renal hemodynamic effect of mannitol in normotension and hypotension.
Surg. Forum 14, 99 (1963)

53) MURPHY G.P.
GAGNON J.A.
The alterations in glomerular filtration rate, osmolar and free water clearance during mannitol osmotic diuresis.
J. Urol. (Baltimore) 92, 17 (1964)

54) MURPHY G.P.
GAGNON J.A.
Renal alterations in dog during renal arterial constriction, hemorrhagic hypotension and osmotic diuresis.
J. Surg. Res. Vol.V, 11 (1965)

55) NIZET A.
CUYPERS Y.
MASILLOU L. et
LAMBERT S.
Mise en évidence de facteurs réduisant le débit sanguin rénal et libérés les hématies.
Arch. int. Physiol. 65, 568 (1957)

56) PARRY W.L.
SCHÄFER J.A.
MUELLER C.B.
Experimental studies of acute renal failure. I.The protective effect of mannitol.
J. Urol. (Baltimore) 89, 1 (1963)

57) PETERS G.
BRUNNER H.
Mannitol diuresis in hemorrhagic hypotension.
Amer. J. Physiol. 204, 555 (1963)

58) POWERS S.R.
BOBA A.
HOSTNIK W.
STEIN A.
Prevention of postoperative acute renal failure with mannitol in 100 cases.
Surgery 55, 15 (1964)

59) RABELO A.
LITWIN M.S.
BRADY M.P.
MOORE F.D.
A comparison of the effects of several osmotic diuretic agents after acute hemorrhage in the dog.
Surg. Gyn. & Obst. 115, 657 (1962)

60) RAPAPORT S.
BRODSKY W.A.
WEST C.D.
MACKLER B.
Urinary flow and excretion of solutes during osmotic diuresis in hydropenic man.
Amer. J. Physiol. 156, 433 (1949)

61) REDMAN A.S.
GOODYER A.V.N.
PETERSON E.R.
Effect of mannitol on salt excretion during water diuresis.
J. appl. Physiol. 1, 601 (1949)

62) ROSENFELD S.
SELLERS A.L.
KATZ J.
Pressure-flow studies in the isolated artificial heart-lung perfused mammalian kidney.
Amer. J. Physiol. 199, 499 (1960)

63) SARAJAS H.S.S.
KRISTOFFERSON R.
FRICK M.H.
Release of Adenosin Triphosphate and serotonin from injured cellular blood elements in extracorporal circuits.
Nature 184: 1127 (1959)

64) SCHELER F.
QUELLHORST E.
HÖFFLER D.
WIGGER W.
Beeinflussung der Nierenfunktion durch Mannitinfusion bei akuter und chronischer Niereninsuffizienz.
Schweiz. med. Wschr., 95, 1133 (1965)

65) SCHMIDT-MENDE M.
BRENDEL W.
MESSMER K.
Die Vasokonstriktion der Nierengefäße in Hypothermie.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 278:100 (1963)

66) SCHRÖDER E.
OCHWADT B.
BETHGE H.
Herstellung eines isolierten Nierenpräparates vom Hund.
Pflügers Arch. ges.Physiol. 268, 189 (1965)

67) SCHUSTER S.R.
KAKVAN M.
VANTER G.F.
NARTER N.
An experimental study of the effect of mannitol during cardiopulmonary bypass.
Circulation 29, Suppl. 72 (1964)

68) SEITZMAN D.M.
MAZZE R.I.
SCHWARTZ F.D.
BARRY K.G.
Mannitol diuresis: A method of renal protection during surgery.
J. Urol. (Baltimore) 90, 139 (1963)

69) SELKURT E.E.
The renal circulation in: Handbook of Physiology Sect.2, p. 1457, Circulation.
Amer. Physiol. Soc. Washington (1963)

70) SELKURT E.E.
WOMACK I.
DAILEY W.N.
Mechanism of natriuresis and diuresis during elevated renal arterial pressure.
Amer. J. Physiol. 209, 95 (1965)

71) SHANNON J.A.
WINTON F.R.
The renal excretion of inulin and creatinin by the anaesthetised dog and the pump-lung-kidney preparation.
J. Physiol. (London) 98, 97 (1940)

72) SHARE L.
Primary effects of acute oligocythemia on renal function.
Amer. J. Physiol., 171, 159 (1952)

73) SIMMONS D.H.
HARVEY R.B.
KOSHIKO T.
Effect of sodium intake on sodium loss due to mannitol diuresis - an empirical test for renal sodium - retaining activity.
Amer. J. Physiol. 178, 182 (1954)

74) SKINNER J.L.
McCUBBIN J.W.
PAGE J.H.
Control of renin secretion.
Circulation Res. 15, 64 (1964)

75) SMITH W.W.
FINKELSTEIN N.
SMITH H.W.
Renal excretion of hexitols (sorbitol, and dulcitol) and their derivatives (sorbitan, isomannide and sorbide) and of endogenous creatinine like chromogen in dog and man.
J. Biol. Chem. 135-231 (1940)

76) SMITH H.W.
Principles of renal physiology.
New York, Oxford Univ. Press (1956)

77) SPENCER M.P.
Renal hemodynamics in exprimental phycythemia.
Amer. J. Physiol. 165, 399 (1951)

78) STAHL W.M.
The effect of mannitol on the kidney: Changes in intrarenal hemodynamics.
New England J. Med. 272, 381 (1965)

79) STAHL W.M.
Local and systemic factors affecting renal tissue tension.
J. Surg. Res. 5, 508 (1966)

80) TELANDER R.L.
Prolonged normothermic perfusions of the isolated primate and sheep kidney.
Surg. Gyn. Obstet. 118, 347 (1964)

81) TESCHAN P.E.
GAGNON J.A.
MURPHY G.P.
Renal function in hypotension with observations on the action of hypertonic mannitol.
Clin. Res. 11, 241 (1963)

82) THOMPSON D.D.
BARRETT M.J.
Urine flow and solute excretion during osmotic diuresis.
Amer. J. Physiol. 176, 33 (1954)

83) THURAU K.
DEETJEN P.
KRAMER K.
Hämodynamik des Nierenmarks. II. Wechselbeziehung zwischen vasculärem und tubulärem Gegenstromsystem bei arteriellen Drucksteigerungen, Wasserdiurese und osmotischer Diurese.
Pflügers Arch. g. Physiol. 270, 270 (1960)

84) THURAU K.
DEETJEN P.

Die Diurese bei arteriellen Drucksteigerungen. Bedeutung der Hämodynamik des Nierenmarkes für die Harnkonzentrierung. Mit einem theoretischen Beitrag von H.GÜNZLER: Gegenstromsysteme mit Stoffzufuhr durch die Außenwände.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 274, 567 (1962)

85) THURAU K.
HENNE G.

Die transmurale Druckdifferenz der Widerstandsgefäße als Parameter der Widerstandsregulation in der Niere.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 279, 156 (1964)

86) THURAU K.

Renal hemodynamics.

Amer. J. of Med. 36, 698 (1964)

87) THURAU K.
SCHNERMANN J.

Die Natriumkonzentration an den Maculadensa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulum-Filtrat (Mikropunktionsversuche).

Klin. Wschr. 43, 410 (1965)

88) TOBIAN L.
COFFEE K.
FERREIRA D.
MEULI J.

The effect of renal perfusion pressure on the net transport of sodium out of distal tubular urine as studied with the stop-flow technique.

J. Clin. Invest. 43, 118 (1964)

89) ULLRICH K.
SCHMIDT-NIELSEN B.
O'DELL R.
PEHLING G.
GOTTSCHALK C.W.
LASSITER W.E.
MYLLE M.

Micropuncture study of composition of proximal and distal tubular fluid in the rat kidney.

Amer. J. Physiol. 204, 527 (1963)

90) WESSON L.G. jr.
ANSLOW W.P. jr.
Effect of osmotic and mercurial diuresis on simultaneous water diuresis.
Amer. J. Physiol. 170, 255 (1952)

91) WILLIAMS T.F.
HOLLANDER W. jr.
STAUSS M.B.
ROSSMEISL E.C.
McLEAN R.
Mechanism of increased renal sodium excretion following mannitol infusion in man.
J. clin. Invest. 34, 595 (1955)

92) WRIGHT H.K.
GANN D.S.
Effect of mannitol on renal hemodynamics during extracellular fluid volume depletion and expansion.
Surg. Forum 14, 97 (1963)

93) YOUNG M.K.
RAISZ L.G.
Anthrone procedure for determination of inulin in biological fluids.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 80, 771 (1952)

Herrn Prof. Dr. R. Zenker möchte ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes an seiner Klinik danken.

Herrn Prof. Dr. W. Brendel bin ich für wertvolle Anregungen und Hinweise im Verlaufe der Arbeit dankbar.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. K. Messmer, der mich mit der experimentellen Arbeit vertraut machte und mich großzügig an seinen Untersuchungen beteiligte.

Fräulein R. Pfeiffer danke ich für ihre technische Assistenz und stete Hilfsbereitschaft.

Lebenslauf

Der Verfasser wurde am 19.12.1940 als erstes Kind des wissenschaftl. Assistenzarztes Dr. med. Hans Rosenthal und dessen Ehefrau Evaluise, geb. Fusban, in Berlin geboren. Bis zu seinem zehnten Lebensjahr lebte er in Huglfing/Kreis Weilheim (Obb.), wo er auch die Volksschule besuchte. Nach einem Schuljahr im Progymnasium zu Schäftlarn trat er in das Ludwigsgymnasium in München ein und erhielt dort 1960 das Reifezeugnis.

Im Herbst 1960 begann der Verfasser das Bauingenieurstudium an der Technischen Hochschule in München. Seit dem Frühjahr 1961 studiert er Medizin an der Universität München, wo er 1962 die naturwissenschaftliche und 1963 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Zum medizinischen Staatsexamen hat er sich im Herbst 1966 angemeldet.